Lane Medical Library

Aus dem Pathologischen Institut des Allgemeinen Städtischen Krankenhauses Nürnberg. Vorstand: Prof. Dr. A. Lauche.

Beiträge zur Frage der Thorotrastspeicherung

unter besonderer Berücksichtigung der Spätschäden.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Erna Köckenberger
aus Nürnberg

Zeit der Prüfung: Februar 1936.

Buchdruckerei M. Krahl, Erlangen-Bruck
1936

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

Referent: Prof. Dr. Borst.

Thema.

In der nachfolgenden Arbeit sollen einleitend die verschiedenen Verwendungsmöglichkeiten des Thorotrasts und die dabei erzielten Resultate beschrieben werden. Ferner soll an Hand von Präparaten von Kaninchenorganen, für deren Ueberlassung ich Herrn Professor Lauche zu Dank verpflichtet bin, und an Hand von Literatur die Verschiebung des Thorotrast in der ersten Zeit nach der Injektion verfolgt werden, sowie in Beschreibung eines Hundeversuches, der sich über 5 Jahre erstreckte und von Herrn Professor Naegeli zusammen mit Herrn Professor Lauche in Bonn vorgenommen wurde, die spätere Wanderung und die durch lange Speicherzeit entstandenen Schäden, letztere auch unter Berücksichtigung der bis jetzt erschienenen Literatur.

I. Verwendungsgebiete des Thorotrast.

Schon lange hatte man durch Lufteinfüllung in die Bauchhöhle oder Aufblähung von Magen und Darm Leber und Milz im Röntgenbild dargestellt, ohne jedoch dabei scharfe und kontrastreiche Bilder zu bekommen. Als im Jahre 1929 Frik, Blühbaum und Kalkbrenner Thoriumdioxydsol als Kontrastmittel für Broncho-Radiographie herstellten, versuchte der Deutsche Radt und der Japaner Oka, jeder für sich, durch intravenöse Verabfolgung eines Thoriumpräparates „Thordiol" Leber und Milz röntgenologisch gut sichtbar zu machen. Radt ging dabei von

der Erwägung aus, daß gewisse kolloidale Substanzen, intravenös zugeführt, im reticulo-endothelialen System (R.E.S.) gespeichert werden. Sie nahmen Thorium als das ungiftigste der Schwermetalle. Zunächst wandten beide Radt und Oka, das „Thordiol" ausschließlich im Tierversuch an, da sie in dem Mittel nur ein im Blut und allen Gewebsflüssigkeiten leicht ausflockendes Kolloid hatten und bei dem Zusammentreffen mit Blut, dessen H-Ionenkonzentration eine andere ist, eine Kapillarembolie zu fürchten war. Auf Grund der Versuche von Radt wurde dann von der Firma Heyden (Dresden-Radebeul) ein mit allen Körperflüssigkeiten mischbares, durch Kohlehydrate stabilisiertes Thoriumpräparat hergestellt, das unter der Bezeichnung „Thorotrast" (= Heyden 1073a) in den Handel kam. Das Präparat, ein mit einem Schutzkolloid versehenes 25%iges Thoriumdioxydsol, wurde von Radt und Oka, sowie von zahlreichen anderen nach ihnen nicht nur im Tierexperiment, sondern auch am Menschen besonders zur Sichtbarmachung von Milz und Leber im Röntgenbild mit Erfolg verwendet.

Gerade in den letzten Jahren erschienen eine Unzahl Berichte über Versuche mit dem neuen Kontrastmittel. Dabei wurde eine ganze Reihe von Verwendungsmöglichkeiten mit mehr oder weniger großem Erfolg beschrieben.

Das Thorotrast wird, intravenös verabreicht, wie Radt, Baumann und Schilling und andere Autoren beschreiben, fast ausschließlich in den Zellen des R.E.S. „im engeren Sinne Aschoffs" abgelagert. Zu den gleichen Ergebnissen gelangten Leipert, Büngeler und Krautwig, sowie Büchner, die auch Untersuchungen an menschlichem Material vornahmen.

Anfangs befaßten sich die meisten Versuche nur mit einer Milz-Leberkontrastdarstellung. Worauf beruht nun die große Schattendichte bei dieser Darstellung? Radt nahm an, daß das hohe Atomgewicht die starke Schattenbildung verursache. Kadrnka sieht die Möglichkeit der Röntgendarstellung darin, daß die mit Thorotrast in die Blutbahn eingeführten, elektrisch negativ geladenen

kolloidalen Thoriumpartikelchen von den Reticulumzellen der Milzpulpa und den Kupffer'schen Sternzellen der Leber aufgespeichert und dadurch röntgenologisch dargestellt werden.

Bei dieser Darstellung bekam man nicht nur einen Einblick in die Größe und Lage der Organe, sondern durch Aussparungen des Kontrastschattens konnten verschiedene Forscher anatomische Veränderungen wie Cysten, Abscesse und Tumoren feststellen. Reeves und Apple gelang es mit Hilfe der Hepatolienographie mit Thorotrast einen Leberabceß bei einem Fall von Amöbenruhr zu diagnostizieren, während Tagliaferro bei Carcinom der Leber röntgenologisch keine Metastasen feststellen konnte, obwohl sie sich bei der Sektion bis zu Hühnereigröße fanden. Bauke konnte nach Thorotrastinjektion deutlich einen Tumor innerhalb der Milz erkennen.

In Bezug auf die Kontrolle der Milzfunktion durch Thorotrast gehen die Ansichten der verschiedenen Autoren ebenfalls auseinander: König und Weber halten die Darstellung der Milz im Röntgenbild als Untersuchungsmethode ihrer Funktion für unzulänglich im Gegensatz zu Naegeli und von Scanzoni, Baumann und Schilling, die die Methode unter kritischer Anwendung zur experimentellen Funktionsprüfung gewisser Milzfunktionen mit Erfolg verwendet haben.

Die meisten Autoren schildern neben der Speicherung in Leber und Milz auch ein, wenn auch zum Teil kurzes, Auftreten von Thorotrastteilchen in anderen Organen.

Kadrnka beschreibt eine mit 5,0 ccm pro Kilo und höheren Dosen Thorotrast an Kaninchen gelungene Osteomyelographie: das Knochenmark des Femurs stellt sich als feiner Schleier von Thoriumkörnchen dar, der sich gut von der Corticalis abhebt. Mit Steigerung der Dosis erreichte er stärkere Schattenbildung; bei 1000 ccm pro Kilo war der Kontrast so stark wie Metallschatten. Bei Beobachtung über 21 Monate ließen sich bei 3—4 und

mehrfacher Dosis keine Schäden im Hinblick auf Wachstum und Gravidität der Tiere feststellen. Der gleiche Autor schildert bei sehr hohen Dosen im Tierversuch eine deutliche Darstellung der Gefäße der Leber, die sich in dem sehr kontrastreichen Leberparenchym baumartig abhoben, sowie die Darstellung des Nierenparenchyms. Auch Rof fand außer in den Reticulumzellen der Milz, Kupffer'schen Sternzellen der Leber, in den Reticulumzellen des Knochenmarks reichlich Thorotrastmassen, desgleichen Randerath und Schlesinger, Arrigoni und Porta.

Leipert gibt an, außerdem kleine Mengen in der Lunge gefunden zu haben. Abgelöste, thorotrastgespeicherte Zellen sah Büchner im Blut, besonders in den Lungenkapillaren und thorotrastgespeicherte Alveolarepithelien frei in den Alveolen und in den kleinen Bronchien. Randerath und Schlesinger beschreiben Thorotrast frei in den kapillären Gefässen der Alveolarsepten in verschieden großen Tropfen zwischen unveränderten roten Blutkörperchen, Ebhardt eine massenhafte Thorotrastablagerung im Randgebiet bronchopneumonischer Herde, vielfach anscheinend frei in den Septen.

Kadrnka gelang nach intravenöser Injektion von insgesamt 15 ccm pro Kilo Thorotrast eine Alveolendarstellung, bei der die Lungenfelder durch ein Netz feinster gleichgroßer, regelmäßig angeordneter Granulationen gekennzeichnet waren. Der Kontrast übertraf den Herzschatten an Dichte. Histologisch: bei 7—8 ccm pro Kilo zahlreiche mit Thorotrast beladene Epithelzellen; bei 10,0 ccm pro Kilo: noch mehr Zellen, gleichzeitig Oedem. Bei stärkeren Dosen beobachtete er Embolien. Nach 3—4 Monaten gruppierte sich das Thorotrast in den Lymph-Knötchen um die Bronchien.

Beutel konnte nicht wie Leipert eine Darstellung der Nebenniere erreichen, auch Hypophyse, Knochenmark und Lymphknoten blieben bei seinem Versuchen frei, wie auch bei den Versuchen von Randerath am Menschen. Ebenso versagte das Mittel bei den Versuchen

von Ebhard, was die Darstellung der Lymphknoten betrifft: so war nach 6 Wochen keine Thorotrastspeicherung zu sehen im Gegensatz zu den Ergebnissen der Untersuchungen von Amorosi, der Lymphknoten, sogar solche des Mediastinums, an Patienten ohne toxische Nebenwirkung dargestellt hat. Arrigoni und Porta, sowie Büchner erreichten bei der Hepatolienographie ebenfalls eine gleichzeitige Lymphknotendarstellung.

Zuverlässige Ergebnisse der Lymphknotendarstellung erzielten auch amerikanische Autoren, die das Thorotrast allerdings nicht intravenös sondern subkutan oder intraperitoneal injizierten. Versuche an Tieren, Lymphknoten und Lymphgefässen mittels Thoriumdioxyd-Injektion darzustellen, brachten so günstige Ergebnisse, daß sich Menville und Ané entschlossen, die Versuche beim Menschen fortzusetzen. Subkutane wie intraperitoneale Injektionen wurden gut vertragen, ebenso eine Injektion in die Cervix eines carcinomatösen Uterus, es gelang einige Bauchlymphknoten und Lymphknoten und -Gefässe des Brustkorbes darzustellen. Bei peritonealer Injektion an Hunden wurde das Thoriumdioxyd leicht von den Bauchlymphknoten resorbiert und aufwärts in die Lymphknoten und -Gefässe des Brustkorbes transportiert. Bei intrapleuraler Injektion gelang bereits nach einer Stunde die Darstellung der Lymphgefässe der anderen Seite.

Capua stellte durch Injektion von 4 ccm Thorotrast in die Pleurahöhle mit Hilfe eines Pneumothoraxapparates die Lymphbahnen des ganzen Thorax dar, darunter auch die Lymphsysteme des Pericards und der großen Gefäße, außerdem die Lymphbahnen im Abdomen.

Jacobi und Löhr machten durch Injektionen in die perineuralen Lymphräume die peripheren Nerven röntgenologisch sichtbar, durch endolumbale Injektion das Rückenmark und seine Wurzeln, durch cysternale Injektion das Groß- und Kleinhirnrelief. Mit dem gleichen Problem beschäftigten sich Lexer, Radowici und andere. Man arbeitete hierbei mit kleinen Dosen und beobachtete keine unangenehmen Nebenerscheinungen.

Ravenna fand Thorotrast in geringen Mengen in den Epithelien der Nierenglomeruli. Auch Larru weist auf die Möglichkeit einer Nieren- und Nebennierendarstellung neben der immer erfolgreichen Milz-Leberdarstellung hin.

Arrigoni und Porta, wie auch Kadrnka und Senn beschreiben die Darstellung der Placenta mit dichter Verschattung, besonders an der Peripherie der Placenta, an der Maus, bezw. am Kaninchen, wobei die erstgenannten Autoren keine allgemeine oder örtliche Störung wahrnehmen konnten, während in dem Versuch von Senn (unter Entwicklung des Arthusphänomens, Sensibilisierung mit Pferdeserum) das Tier mit völliger Ausblutung zu Grunde ging.

Ferner wird noch über die Verwendungsmöglichkeit des Thorotrast bei der unspezifischen Therapie der Syphilis und Tbc. berichtet, bei der nach Kadrnka Thorotrast besser als die anderen therapeutisch gebrauchten Metallkolloide vertragen wird. Auffallende Besserung stellt er auch bei Schwerkranken mit großen Tumoren fest, wobei er als Ursache der Besserung eine Strahlensensibilisierung der Tumoren durch das Thorotrast annimmt. Bosch stimmt der Ansicht, das Thorotrast in der Carcinom-Therapie zu gebrauchen, zu: Thorotrast in den Tumor injiziert, erregt durch seine Fremdkörperwirkung und vielleicht durch Radioaktivität starke Bindegewebsvermehrung.

Andere Forscher machten Versuche mit Thorotrast zur Encephalo- und Arteriographie. So berichten Radovici und Meller über eine Methode der Encephalographie, bei der sie als Kontrastmittel das von ihnen als völlig unschädlich angesehene Th 0_2 Kolloid suboccipital injizierten (2—10 ccm auf 1 oder 2 Mal): Die großen Interlobärspalten und Spalten zwischen den Hirnwindungen traten als schwarze mehr oder weniger dünne Streifen hervor. Das Rückenmark erschien von zwei schwarzen parallelen Bändern begrenzt (im Tierversuch nach 6 Monaten keine Schädigung).

Bodechtel und Wichmann empfehlen Thorotrast als Mittel zur Arteriographie des Schädels, wobei Thorotrast in die A. Carotis int. injiziert wird. Verlagerung oder mangelhafte Ausbildung der Arterien weisen auf einen Tumor hin, beim Vergleich mit der Gegenseite. Sie, wie auch Lohr und Jakobi, beobachteten keinerlei Schädigungen sondern eher eine günstige Beeinflussung der Hirndruckerscheinungen.

Yater und White gelang die Arteriographie eines arteriovenösen Aneurysmas an der A. ulnaris mit Thorotrast an einem 15 jährigen Knaben nach Schrotschußverletzung der rechten Ellenbeuge.

Weiser zeigte zum erstenmal die Darstellungsmöglichkeit der Blaseninnenfläche mit einer leicht ausflockenden Thoriumlösung, dagegen Nierenbeckenfüllung mit einer nicht ausflockenden stabilisierten Thoriumlösung (Thorotrast). Er hat im Tierversuch bei Pyelographie keine Schäden beobachtet, nur in einem Falle war nach Blokkierung mit Thorotrast die intravenöse Darstellung von Niere und Harnwegen mit Uroselektan nicht mehr möglich. Amorosi sah keine toxische Wirkung des Thorotrast bei Pyelographie und hält auch seine Anwendung bei späterem Gebrauch anderer intravenös zugeführter Kontrastmittel für möglich. Bors zieht jedoch wegen der schweren Injizierbarkeit durch die Dickflüssigkeit und die schwere Vermischung des Thorotrast mit dem Harn eine 40%ige Abrodillösung dem Thorotrast vor. Viethen berichtet nach Pyelographie von einer Speicherung des Thorotrast in den Harnwegen, der Niere und dem Paranephrium Fehldiagnose bei Nachuntersuchungen, weil leicht Verwechslung mit Steinen stattfinden kann, die zu unnötigen Eingriffen verleitet. Puhl gibt starke Ausflockungen des Thorotrast an und hält, wie auch Löwenthal, Thorotrast als Mittel zur retrograden Pyelographie für wenig geeignet im Gegensatz zu Meyer (Erlangen), der Thorotrast wegen seiner völligen Reizlosigkeit für die retrograde Pyelographie als Kontrastmittel empfiehlt, nachdem er trotz tagelanger Retention im Nierenbecken, nie Schäden beo-

bachtet hat. Davon weichen jedoch die Ansichten von Ebhard ab, der von einer Retention in der Prostata bei Pyelographie berichtet, wobei er eine Gewebsschädigung nicht ausschließt.

Freimann fand 2 Jahre nach Injektion noch Thorotrast in kleinen Mengen in der Niere nach rückläufiger Pyelographie, glaubt aber trotzdem nicht, daß die Speicherung des Thorotrasts zu direkten Schäden in der Niere führt.

Thorotrast könnte also als so vielseitiges Diagnosticum nützlich angewendet werden, wenn es rasch ausgeschieden würde und nicht durch sein langes Verbleiben im ursprünglichen Speicherorgan oder an secundären Speicherstätten Bedenken wegen der Möglichkeit einer Dauerschädigung aufkommen ließe. Um einen eventuell möglichen Weg zur Ausscheidung finden zu können, ist es nötig das Schicksal des Thorotrast von der Injektion an bis auf möglichst lange Zeit hinaus zu verfolgen.

Ueber die Verteilung in der ersten Zeit nach der Injektion sollen einige von Naegeli und Lauche angestellte Versuche Aufschluß geben.

II. Ablagerung und Verschiebung in der ersten Zeit nach der Injektion.

Es wurden von Naegeli und Lauche insgesamt 15 Kaninchen untersucht, die alle Thorotrast intravenös in die V. jugularis — allerdings in verschieden hohen Dosen zwischen 4 und 16 ccm insgesamt — erhielten. Das erste Tier starb nach einem Tag, das längst beobachtete nach $8\,^1/_2$ Monaten. Der Tod erfolgte entweder durch Nackenschlag oder ohne jeden weiteren Eingriff von selbst. Alle Tiere wurden sofort nach dem Tode seziert, die Organe in Formalin fixiert und die Schnitte teils durch Einbettungs- teils durch Gefrierverfahren gewonnen und mit Haematoxylin — van Gieson und mit Haematoxylin — Eosin gefärbt. Als gute Färbemethode stellte sich für manche Fälle die von Prüsener angegebene heraus, die

mit Bestschem Karmin die Thorotrastmassen leuchtend rot erscheinen läßt.

Bei 3 Tieren wurde die Milz teils vor, teils nach der Thorotrastinjektion exstirpiert und untersucht. In 2 Fällen wurden kleine Stückchen aus der Leber excidiert und unter die Bauchwand reimplantiert. Ein Tier erhielt Thorotrast erst nach Milzvenenunterbindung.

Aus den ersten Stunden nach der Thorotrastinjektion liegen keine eigenen Untersuchungen vor. Deshalb soll kurz über die Ergebnisse der Untersuchungen von Randerath und Schlesinger und Nemours, ebenfalls an Kaninchen, die über sofortige Thorotrastverteilung nach der Injektion Aufschluß geben, berichtet werden. Die Autoren beobachteten bei einer Höchstdosierung von 18 ccm bis zu 10 Minuten nach der Injektion eine röntgenologische Darstellung des Herzens, der Lungengefäße und der Aorta, das Thorotrast muß sich also zu der Zeit in der Blutflüssigkeit und den großen Bluträumen aufgehalten haben. Nach 20 Minuten konnte eine geringe Menge freien, nicht gespeicherten Thorotrastes in den Lungen, erst nach 30 Minuten eine beginnende Speicherung im R.E.S. gefunden werden. Nach 60 Minuten ist eine deutliche Speicherung in Milz, Leber und Knochenmark zu finden gewesen. Von diesem Zeitpunkt an ist eine Zunahme der Speicherungsintensität bis zum zweiten Tage bemerkt worden.

Ueber die Art der Ablagerung soll eine Beschreibung der eigenen Präparate Aufschluß geben.

Das in den Zellen gespeicherte Thorotrast hat, ebenso wie das von Randerath und Schlesinger in der Blutbahn beschriebene, graue bis violette Farbe und stellt sich zuerst in kleineren, dann größeren tropfigen Gebilden dar, die besonders bei Abblendung des Mikroskops starke Lichtbrechung zeigen.

Wenn man nun in verschiedenen Zeitabschnitten das histologische Bild der Milz nach Thorotrastspeicherung verfolgt, so ergibt sich, daß das Thorotrast nach einem Tag in feinsten Tröpfchen diffus zerstreut in der ganzen

Pulpa zu finden ist. Nach 9 Tagen sieht man größere und kleinere mit Thorotrast gespeicherte Zellen in der ganzen Milz verteilt. Der Follikelapparat ist beträchtlich reduziert, die Malpigischen Körperchen zeigen vorwiegend granulierte Leukocyten. Nach 21 Tagen haben die Thorotrastzellen an Zahl ab- an Größe jedoch zugenommen, sonst ist wenig Aenderung im Präparat zu erkennen. Nach $1^1/_2$ bis 2 Monaten hat sich das Thorotrast auf noch weniger zahlreiche Zellen konzentriert, die Milzfollikel erholen sich wieder. Im 6. und 7. Monat wird das Zusammenrücken der kleineren Thorotrastzellen und das Freiwerden des Follikel-Apparates noch deutlicher. Im 9. Monat liegt das an Gesamtmenge wohl nicht weniger gewordene Thorotrast in einzelne große Riesenzellen zusammengedrängt. Es ist keine Schädigung des Milzgewebes festzustellen.

Dasjenige Organ, das neben der Milz die intensivste Speicherung aufweist, ist die Leber. Die Verteilung des Thorotrast ändert sich im Laufe der Monate ganz grundlegend. Während man am ersten Tage nach der Thorotrastinjektion das Material ganz diffus in feinsten Tropfen gespeichert in den Kupffer'schen Sternzellen phagocytiert findet, kommt im Laufe der Zeit eine Verschiebung der Thorotrastmassen zustande. Während die Thorotrastriesenzellen am Anfang gleichmäßig über das ganze Leberläppchen verteilt sind, findet man schon nach 2—3 Monaten eine zunehmende Anhäufung um die Zentralvenen, sowie besonders im periportalen Bindegewebe, mit allmählichem Freiwerden der Läppchen. Im 5. Monat sind nur noch ganz wenige Thorotrastzellen innerhalb der Läppchen zu finden, die meisten haben sich um das periportale Kapillargebiet gelagert, wodurch jetzt eine Läppchenabgrenzung ganz deutlich sichtbar wird. Auch in diesem Organ sind in unseren Fällen keine Schädigungen in Form einer Bindegewebsvermehrung oder Nekrose, wie sie Senn u. a. beschreiben, zu finden.

In der Niere ist in allen Stadien kein Thorotrast zu finden.

Das Knochenmark zeigt je nach der gegebenen Dosis mehr oder weniger thorotrastgespeicherte Phagocyten. Am 21. Tage ist die Speicherung am stärksten, es besteht gleichzeitig eine starke Hyperämie.

Die Lunge zeigt bei dem Fall, der am Tage der Injektion zum Exitus kam, geringe Thorotrastmengen in den Alveolarepithelien.

Das Tier mit Milzvenenunterbindung vor Thorotrast injektion ging bei kleiner Dosis (4 ccm) an Sepsis zu Grunde. An seinen Organen ist eine besonders starke Speicherung mit Thorotrast festzustellen, sowohl in Leber und Milz, als auch besonders im Knochenmark und Rükkenmark, in geringem Maße auch in den Alveolarepithelien der Lunge, die Nieren scheinen auch hier frei zu sein.

Die nach Thorotrastinjektion reimplantierten Milzstückchen zeigen starke diffuse Thorotrastspeicherung, besonders die Randzonen sind vollgepfropft mit Thorotrast in Form feinster hell aufleuchtender Tröpfchen.

Zusammenfassend läßt sich über die Tierversuche sagen, daß die Hauptspeicherung in Leber und Milz, dann im Knochenmark erfolgt. In den Nieren ist keine, in den Lungen nur selten eine Speicherung zu bemerken. Die Größe der Thorotrastdosen hat auf die Art der Speicherung keinen Einfluß, es zeigt sich bei höheren Dosen lediglich ein Unterschied in der Intensität der Speicherung. In Leber und Milz ist mit der Zeit eine zunehmende Konzentrierung des Thorotrast auf weniger zahlreich werdende Riesenzellen nach anfänglich diffuser Verteilung zu bemerken und eine Verschiebung in Richtung auf das periportale Bindegewebe.

Es konnte weder eine Schädigung in der Umgebung der Thorotrastzellen gefunden werden, noch ergaben sich irgendwelche Anhaltspunkte für eine sichere Ausscheidung und deren Weg. Daß sich außer Milz und Leber noch andere Organe (vor allem Knochenmark und Lunge) an der Speicherung beteiligen, scheint — nach Lauche — mit dem Bestehen oder Fehlen von anderweitigen Reizungen in diesen Organen zusammen zu hängen: Gereiz-

tes Knochenmark (darüber ausführlicher im nächsten Teil der Arbeit, in dem von Osteomyelitisversuchen die Rede sein soll) und Lungen mit entzündlichen Veränderungen speicherten, unveränderte Organe fast garnicht. Auch die verschieden hochgradige Speicherung in den einzelnen Leberlappen läßt sich vielleicht mit verschiedenen Funktionen oder Reizungszuständen der speicherungsfähigen Zellen erklären.

Außer den eben beschriebenen Versuchen wurde an Hand von Tierversuchen, die Lambin vornahm, eine Verschiebung des Thorotrast festgestellt. Er spricht von einer „Verschiebung" des Thorotrast in der Leber von den Vv. centrales gegen die periportalen Lymphräume. Dieser Meinung schließt sich Villa an, wenn er von einer Wanderung des Thorotrast in dem hepatischen Acinus gegen seine zentrale Ader schreibt, wobei die mit Thorotrast beladenen Kupffer'schen Sternzellen einen Kreis um das Gefäß bilden.

Auch Kadrnka stellt innerhalb der Speicherorgane eine Verschiebung des Thorotrast im Sinne eines Negativs des Anfangsbildes fest: Milz zuerst Pulpakontrastdarstellung, nach ein bis zwei Jahren Milzfollikelspeicherung. Leber anfangs Speicherung in Kupffer'schen Sternzellen, Freibleiben des periportalen Bindegewebes, nach zwei Jahren Anhäufung im periportalen Bindegewebe mit Freibleiben der Läppchen.

III. Weiteres Schicksal des Thorotrast.

In späteren Stadien wird eine weitgehendere Thorotrastverschiebung beschrieben. Anders und Leitner wollen zwar nichts von einem Abtransport aus den ursprünglichen Speicherstätten wissen, sondern behaupten, Thorotrast bleibe am Speicherort liegen, wobei mit der Zeit die Speicherzellen, in denen das Thorotrast in kristallinischer Form lag, zugrunde gingen, Thorotrast frei werde und als körperfremde Substanz in den Organen verbleibe ohne eliminiert zu werden.

Kadrnka und Junet dagegen beobachten eine Tho-

rotrastverschiebung in die Lymphknoten — wie auch Naegeli und Lauche in dem Hundeversuch, der später beschrieben werden soll —, wobei Kadrnka ohne irgendwelche Schädigung der Lymphknoten festzustellen, eine Ausscheidung aus dem Körper nach Passage der Lymphknoten annimmt. Die Wanderung in die Lymphknoten bestätigen Teneff und Stephani, die im Tierversuch eine Verschleppung des Thorotrast aus einem im Fuße des Meerschweinchens angelegten Depot bis in die Lymphknoten an der Aorta beobachteten.

Barkan und Kienast beobachteten eine Spätwanderung des schon in Leber und Milz fixierten Kontrastmittels ins Knochensystem, wobei sie diese Wanderung im Gegensatz zu der Annahme von Kadrnka als nur auf dem Blutwege möglich annehmen. Diese secundäre Speicherung im Knochenmark stellten sie erst 1 Jahr nach der Injektion fest.

Jin nimmt einen Kreislauf des Thorotrast an, in der Art, daß die Zellen, die lange Zeit Thorotrast in sich halten, einmal zerfallen und Thorotrast ins strömende Blut kommt, um dann durch den Körper zu wandern. Diese in das Blut eingetretene Kolloidsubstanz wird dann wieder von den Sternzellen der Leber und den Reticuloendothelzellen der Milz phagocytiert, wie am Anfang nach der Injektion. Als Beweis für seine Annahme führt Jin das häufig von ihm beobachtete Auftreten von Thoriumgranulis und -Haufen in den größeren und kleineren Gefäßen von Nieren, Nebennieren, Knochenmark und Lunge an.

Um das weitere Schicksal des Thorotrast genauer verfolgen zu können wurde von Naegeli und Lauche im Jahre 1930 ein Hund mit Thorotrast gespritzt und über 5 Jahre beobachtet, wobei in Abständen von ungefähr 1 Jahr röntgenologische, sowie histologische Untersuchungen der gespeicherten Organe vorgenommen wurden. Die Ergebnisse der Untersuchungen sollen im folgenden eingehend beschrieben werden, weil sie einen wesentlichen und zum Teil neuen Beitrag zur Frage der Thoriumspeicherung, -Wanderung und -Schädigung bringen.

Dem 15 1/2 kg schweren Hunde wurde 1930 durch 2-malige Inj. eine Dosis von 40 ccm $ThoO_2$ verabfolgt, die ungefähr der doppelten für den Menschen angegebenen Dosis (70 ccm bei 70 kg) entspricht.

Die Anfangsstadien der Thorotrastspeicherung können hier kurz gefaßt werden, weil sie gegenüber den schon beschriebenen Befunden an Kaninchenorganen keine neuen Ergebnisse gebracht haben: also Speicherung des Thorotrast hauptsächlich in Milz und Leber, die auf dem Röntgenbild einen dichten Schatten gaben, sowie in geringerem Maße im Knochenmark.

1 Jahr nach Inj. wurden auf dem Röntgenbild deutlich 2 bohnenförmige Schattenbildungen neben der Wirbelsäule sichtbar.

Die histologische Untersuchung der einzelnen Organe wurde dadurch möglich, daß jedesmal unter Aethernarkose kleine Stückchen der Leber und Milz operativ herausgeschnitten wurden.

Wie bei den übrigen Versuchen von Neageli und Lauche zeigt sich auch hier nach der ersten Probeexcision 2 Jahre nach Inj. eine deutliche Verschiebung des Thorotrast innerhalb der Organe: das zuerst diffus im Leberläppchen verteilte Kontrastmittel rückt immer mehr an die Peripherie unter zunehmender Konzentrierung im periportalen Bindegewebe. Nach 2 Jahren zeigen Ober- und Schnittfläche eine eigenartige gelblichweiße, fleckige Zeichnung, die sich histologisch als perivasculäre Anhäufung von mit Thorium beladenen Phagocyten herausstellt, sodaß schon mit bloßem Auge eine deutliche Läppchenzeichnung erkennbar wird. Die Hauptmasse des Thoriums findet sich jetzt nicht mehr in den Sternzellen und nicht im Lumen der Leberkapillaren, wo es andere Untersucher in Anfangsstadien beschreiben, sondern in einkernigen Phagocyten haufenweise um die größeren Gefäße und Gallengänge und zwar so dicht und konzentrisch in 1 oder 2 Schichten um die Gefäße herum, daß man annehmen kann, daß diese Phagocyten innerhalb der Lymphbahnen liegen. Riesenzellen, wie sie sowohl von Naegeli

und Lauche als auch von anderen Autoren in Frühstadien gefunden worden waren, sind nicht mehr vorhanden.

Für eine Ausscheidung durch die Lungen, wie sie von Kadrnka angenommen wurde, gibt auch diesmal die Untersuchung keinen Anhalt, da niemals thoriumhaltige Zellen in den Lebervenen gefunden wurden, wodurch eine Verschiebung des Kontrastmittels auf dem Blutwege in die Lunge als möglich erwiesen wäre.

In der Milz läßt sich nach der Inj. ebenfalls eine deutliche Konzentrierung des anfänglich diffus in der Milzpulpa verteilten Thorotrast feststellen. Es liegt jetzt am Rande und innerhalb der Trabekel, am Rande nach Art der Kohlespeicherung, innerhalb der Trabekel in konzentrischen Schichten um die größeren Gefäße und Nerven, wobei man also wiederum ein Eindringen in die Lymphbahnen annehmen kann. Das Tier macht nach 2 Jahren einen durchaus gesunden Eindruck und zeigt keinerlei Zeichen von besonderer Anfälligkeit.

Im 3. Jahre post inj. wird eine 2. Laparatomie vorgenommen, nachdem im Röntgenbild im Gegensatz zu den Versuchen von Barkan und Kienast ein Abnehmen der Kontraststärke, besonders im Milzschatten, festgestellt war, die Drüsenschatten neben der Wirbelsäule dagegen eine erhebliche Verstärkung zeigten. Es wurden wie im Vorjahre kleine Stückchen aus Leber und Milz excidiert, sowie einer der schattengebenden Mesenteriallymphknoten entfernt.

Die histologische Untersuchung der Leber ergab eine fortschreitende „Reinigung" der Leberläppchen wie sie schon nach 2 Jahren festgestellt worden war, mit Verlagerung des Thorotrast in das periportale Bindegewebe, wo es breite Mäntel bildete, im übrigen Lebergewebe dagegen nur noch spärlich zu finden war. Eine Vermehrung des Bindegewebes oder sonst eine Schädigung der Leberzellen war auch diesmal nicht wahrzunehmen. Die Aufhellung des Röntgenschattens läßt eine Abnahme des Thorotrastgehalts der Leber annehmen.

In der Milz ist die Konzentrierung des Thorotrasts

um die in den Trabekeln verlaufenden Gefäße und an die Randpartien der Trabekel weiter fortgeschritten. Außerdem scheint sich das lymphatische Gewebe langsam wieder zu „erholen", die Lymphfollikel sind gegen das Vorjahr wieder reichlicher und größer geworden.

Ein wesentlich und neues Ergebnis stellt der Befund an den exstirpierten mesenterialen Lymphknoten dar. Außer von Kadrnka und Jin, die auch den Abtransport von Thorium in die Lymphbahnen beobachtet haben, ist meines Wissens keine so intensive Speicherung der mesenterialen Lymphknoten beschrieben worden. Besonders zu beachten ist der histologische Befund: Beide Lymphknoten zeigen eine pralle Anfüllung mit Thorotrast. Das lymphatische Gewebe ist bis auf kleine Reste verdrängt. Die zentralen Teile der Lymphknoten sind von großen nekrotischen Herden eingenommen — wie sie auch Jin in Lymphknoten und Nebennieren gesehen haben will —, in denen noch reichlich Thorotrastteilchen liegen, in der Mitte ziemlich gleichmäßig verteilt, am Rande den zerfallenen Phagocyten entsprechend in kleinen Gruppen angeordnet. Die Nekrosen sind zum Teil von einer bindegewebigen Kapsel abgegrenzt. Die nicht nekrotischen Randpartien der Lymphknoten sind angefüllt von meist einkernigen Thoriumphagocyten, die Naegeli und Lauche wegen der großen Aehnlichkeit mit den sogenannten „Gaucherzellen" vergleichen und ebenso wie diese als Abkömmlinge des R.E.S. ansehen. Die zentralen Teile der Nekrosen weisen hie und da außer den Thorotrastpartikeln beginnende Kalk- und Cholesterinablagerungen auf. Die Nekrose ist wahrscheinlich durch die starke Thoriumanhäufung bedingt, wobei noch unklar ist, ob sie auf Fremdkörperwirkung oder auf die Radioaktivität zurückgeführt werden muß. Weiterhin besteht die Frage nach dem Schicksal der Nekrosen und schließlich dem des Thorotrasts überhaupt. Die Nekrosen zeigen vorläufig nur unvollkommene Einkapselung. Es kann vielleicht das Thorium nach völliger Zerstörung des einen Lymphknotens in einen anderen verschleppt werden. Ein Anhalt für

eine Ausscheidung des Thorotrasts aus dem Körper wurde auch nach 3 jähriger Beobachtungszeit nicht festgestellt.

4 Jahre nach der Inj. wird wiederum eine Probeexcision aus Milz und Leber gemacht, wobei rechts der Wirbelsäule in der Nähe der Arteria hepatica eine vergrößerte derbe gelblich aussehende Drüse gefunden wird, die aber zum Zwecke späterer Untersuchung in situ bleibt.

Die Leber zeigt makroskopisch wie nach dem 3. Jahre deutliche Sprenkelung, die Milz eine ausgedehnte Kapselverdickung (Perisplenitis), sonst unverändert. Der histologische Befund bringt dem vom Vorjahre gegenüber nur geringe Aenderung. Es ist wiederum keine Schädigung im Milz- und Lebergewebe festzustellen. Die Regeneration des lymphatischen Gewebes in der Milz ist noch weiter fortgeschritten, die Trabekel sind dicht aneinander gerückt, in der Pulpa sehr viel Haemosiderinpigment, anscheinend in den gleichen Zellen mit Th. Auch in der Leber hat sich das Th. bis auf ganz vereinzelte Reste im Läppchen in das periportale Bindegewebe dicht unter das Gefäßendothel konzentriert. In Leber und Milz sind fast alle Thorotrastzellen einkernig, es finden sich keine Riesenzellen mehr.

Der Röntgenschatten der Milz ist nur noch andeutungsweise zu sehen, der der Leber ist noch etwas stärker als normal, sehr stark ist dagegen der Schatten eines Lymphknotens zu sehen.

Ein Ausscheidungsweg ist auch nach 4 Jahren nicht festzustellen. Es scheint also, daß das Th. dauernd und auf wenige Stellen im Körper konzentriert bleibt, wodurch die Möglichkeit einer Spätschädigung, ja vielleicht chronischer Reizwirkung mit tumorartigen Wucherungen durchaus gegeben ist.

Nachdem das Tier jetzt 5 Jahre beobachtet wurde, wird es getötet und Milz, Leber, Knochenmark, retroperitoneale Lymphknoten, Lunge, Niere, Nebenniere und Pankreas histologisch untersucht. Das Tier machte während der 5 Jahre einen völlig gesunden Eindruck. Das Röntgenbild vor der Tötung des Tieres ergab auch in diesem Jahre

wieder eine deutliche Abnahme des Leber- und Milzschattens, dagegen trat der neben der Wirbelsäule gelegene, wahrscheinlich als Lymphknoten zu deutende Schatten stärker hervor. Die Röntgenaufnahme der Präparate von Leber und Milz zeigte aber doch deutlich den reichen Gehalt dieser Organe an Thorotrast.

Einen interessanten Befund gibt bei der Sektion die Leber. Schon mit bloßem Auge sieht man zahlreiche, etwa kleinerbsengroße, hellere, gelbliche Herde, die sich bei näherer Untersuchung als Leberzelladenome herausstellen. Im histologischen Bild treten die mit bloßem Auge gut sichtbaren Adenomknoten weniger deutlich hervor. Ihre Zellen unterscheiden sich in Form und Größe nicht von den übrigen Leberzellen. Die schon makroskopisch sichtbare hellere Färbung einzelner Abschnitte der Adenome erwies sich bei der Sudanfärbung bedingt durch Verfettung sowohl der Leberzellen als auch kleiner Anhäufungen von Fettphagocyten im Bindegewebe.

Die Blutgefäße sind im Bereich der Adenomknoten weniger zahlreich als in den umliegenden Leberläppchen, in denen sie durch die Thorotrastspeicherung in ihrer Umgebung noch besonders deutlich hervortreten. Die Abgrenzung der Adenome gegen das übrige Lebergewebe ist nicht durch eine bindegewebige Kapsel dargestellt, sondern im wesentlichen durch die Verfettung der Adenomzellen, bezw. an dem Fehlen der Verfettung in der Umgebung zu erkennen. An einzelnen Stellen zeigen die umgebenden Leberzellen eine Kompression zu mehreren konzentrisch um das Adenom gelagerten Schichten. Dieser Befund läßt darauf schließen, daß der Adenomknoten noch in letzter Zeit eigenes Wachstum aufgewiesen hat. Der Gehalt an Thorotrast ist innerhalb der Adenomknoten sehr gering. Nur an einzelnen Stellen finden sich thorotrasthaltige Zellen im periportalen Bindegewebe.

In der übrigen Leber weist der Thorotrastgehalt und die Anordnung der Thorotrastzellen keinen sicheren Unterschied gegenüber den Präparaten vom Vorjahre auf. Die im Röntgenbild deutliche Abnahme des Leberschattens

ist also im histologischen Schnittpräparat nicht mit Sicherheit zu erkennen.

Es erhebt sich nun die Frage ob die Adenomknoten in ursächlicher Beziehung zu der Thorotrastspeicherung stehen. Zunächst hatten wir durchaus den Eindruck, daß dies der Fall sei. In keiner der früheren Probeexcesionen aus der Leber waren Adenomknoten vorhanden. Auch schien der geringe Thorotrastgehalt der Adenomknoten den Schluß zu erlauben, daß die Knoten erst in letzter Zeit entstanden sind. Die Durchsicht der tierpathologischen Literatur ergab nun aber, daß Leberzelladenome beim Hunde sehr häufig sind (Joest). Damit ist natürlich die Möglichkeit gegeben, daß es sich hier um einen Befund handelt, der keine Beziehungen zur Thorotrastspeicherung hat. Nach Joest ist die Mehrzahl der Leberadome beim Hund auf eine Entwicklungsstörung (Gewebsmißbildung) zurückzuführen. Wätzold ist zwar der Ansicht, daß neben den Adenomen gleichzeitig noch andere Bildungsanomalien der Leber, wie z. B. Cavernome, vorhanden sein müßten, wenn man die Adenome als Gewebsmißbildungen auffassen wolle, sonst müßte man andere Ursachen wie mechanische, entzündliche, Stauung, oder Parasiten der Leber für die Adenombildung verantwortlich machen. Auch wir sind der Ansicht, daß ein Zugrundegehen von Leberzellen nachgewiesen sein müßte, wenn man in unserem Falle die Adenombildung mit genügender Wahrscheinlichkeit auf die Thorotrastspeicherung zurückführen will. Es sind aber weder jetzt noch in den früheren Probeexcisionen nirgends auch nur die geringsten Anzeichen eines Zugrundegehens von Leberzellen nachzuweisen. Damit können die Adenome nicht als „Regnenerationsadenome", das heißt also als Ersatzwucherungen für zugrunde gegangenes Lebergewebe angesehen werden und etwa gleichgestellt werden mit den so häufigen Regenerationsadenomen bei der Lebercirrhose. Es wäre nur daran zu denken, daß die adenomartige Wucherung der Leberzellen durch die Strahlenwirkung des gespeicherten Thorotrasts ausgelöst sein könnte, ohne daß Leberzellen

in nennenswertem Umfang zugrunde gegangen sind. Für diese Auffassung läßt sich jedoch nichts Positives aus den Präparaten ablesen. Wir können höchstens die Vermutung aussprechen, daß die Adenomknoten auf diese Weise entstanden sein könnten, da sich keine sonstigen Ursachen für ihre Bildung nachweisen läßt. Da aber, wie schon erwähnt, Leberadenome beim Hund spontan sehr häufig vorkommen, scheint es wahrscheinlicher zu sein, daß auch im vorliegenden Fall die Adenome unabhängig von der Thorotrastspeicherung aufgetreten sind. Daß sie so wenig Thorotrast enthalten, ist auch verständlich, wenn man keine Beziehungen zur Thorotrastspeicherung annimmt, weil sie einmal wenig Gefäße enthalten und andererseits in der letzten Zeit sicher noch stärker gewachsen sind, nachdem das Thorotrast bereits im Körper gespeichert war. Eine sichere Entscheidung über die Ursache der Adenombildung ist demnach auf Grund dieses einen Falles nicht möglich. Es läßt sich auch noch kein Urteil darüber gewinnen ob die Prognose der Adenome hinsichtlich einer malignen Ausartung in Carcinom durch die Anwesenheit des Thorotrast verschlechtert wird.

Wie bei den im Vorjahr exstirpierten Lymphknoten finden wir in den beiden untersuchten retroperitonealen Knoten, die im Röntgenbild intensiven Schatten gaben, in noch stärkerem Maße zentrale Nekrosen, die zum Teil verkalkt sind und reichlich Cholesterinkristalle enthalten. Ein Knoten weist nur noch in der schmalen Randpartie unter der Kapsel lebendes Gewebe mit vielen thorotrastgespeicherten Makrophagen auf. Im anderen Knoten ist die Nekrose nicht ganz so ausgedehnt, im übrigen aber der gleiche Befund wie bei dem eben beschriebenen.

Der Thorotrastgehalt der Milz scheint weiterhin abgenommen zu haben, das Milzgewebe ist weiter regeneriert, in Bezug auf Pulpa und Lymphfollikel. Eine perisplenitische Kapselverdickung ist wie im Vorjahre in stärkstem Ausmaß zu finden. Ebenso findet sich in den thorotrastgespeicherten Zellen massenhaft Hämosiderin.

Im Knochenmark ist nur wenig Thorotrast ange-

sammelt, das Mark zeigt auch mikroskopisch keinen besonderen Befund.

Niere, Nebennieren, Pankreas und Lunge lassen nicht die geringste Thorotrastaufnahme erkennen.

In der Umgebung der beschriebenen Lymphknoten sieht man auf dem Röntgenbild noch langgestreckte Schattenbildungen, die sich bei näherer Untersuchung als Thorotrastansammlungen in den kleinen Lymphknoten herausstellen. Im mikroskopischen Bild sind eine Menge mehrkerniger Riesenzellen zu sehen, die Thorotrast aufgenommen haben. Die meisten dieser Zellen enthalten gleichzeitig Hämosiderin, ein Zeichen, daß irgendwie pathologischer Blutzerfall stattgefunden haben muß. Außerdem zeigt das Bild übermäßig viel rote Blutkörperchen an den Randzonen der Lymphknoten, vermischt mit den lymphoiden Zellen. Im ganzen sind sämtliche untersuchte kleine Lympknoten bis auf eine schmale, gesunde Randzone vollgepfropft mit großen „Thorotrastzellen".

Zusammenfassend kann also eine allmählich zunehmende Reinigung der ursprünglichen Speicherstätten, Leber und Milz, von Thorotrast angenommen werden mit einer gleichzeitigen Konzentrierung in den Lymphknoten, in denen sich als Folge Verdrängung, Nekrose und schließlich Verkalkung des lymphoiden Gewebes einstellen. Ueberraschend ist das plötzliche Auftreten von Adenomen in der Leber, deren Entstehung jedoch nicht mit genügender Sicherheit auf das Thorotrast zurückzuführen ist.

Einwände.

Kann nun nach diesen Resultaten Thorotrast noch als völlig unschädliches diagnostisches Hilfsmittel angesehen und darf es beim Menschen ohne Bedenken weiterhin angewendet werden?

Die meisten Forscher, die sich diese Frage vorgelegt haben, mußten sie verneinen und begründen ihre Ablehnung mit den verschiedensten Einwänden und Befürchtigungen.

Die Mehrzahl der Autoren ist sich darüber einig,

daß Thorotrast nur bei völlig intaktem R.E.S. angewendet werden soll (Kadrnka, Beutel, Popper und Klein). Schon kurz nach der Injektion beobachteten Büngeler und Krautwig an einer Patientin Thrombose sämtlicher Milzvenen und -Sinus mit tötlicher Blutung in die Bauchhöhle. Makroskopisch beschrieben sie knötchenförmige Infiltrate der Leber, die sich bei genauer Untersuchung als systematisierte Wucherung nach Art der Endotheliosen erwiesen. Die Thrombose entstand wahrscheinlich auf Grund des Zusammentreffens der eigenartigen Systemerkrankung mit Thorotrast.

Kadrnka wendet sich auf Grund zahlreicher Versuche gegen die Anwendung von Thorotrast bei mit diffusen pathologisch-anatomischen Veränderungen einhergehenden Leber- und Milzerkrankungen und beschränkt die Anwendung auf umschriebene Erkrankungen, wie Leber- und Milzabscesse, Echinokokkusblasen, Carcinome und Aehnliches. Er befürchtet eine Schädigung in diesen Fällen nur dann, wenn das kolloidale Kontrastmittel von den Reticulumzellen nicht aufgenommen wird, sondern in der Blutbahn bleibt.

Beutel warnt vor dem Kontrastmittel nachdem er schwere Schleimhautblutungen bei einer Patientin mit Lebercirrhose und lange bestehendem Ikterus und bei einem Falle von Asthma bronchiale eine großpapulöse Urticaria der Haut und Schleimhäute mit Glottisödem beobachtet hat.

Jin bezeichnet Thorotrast als „Blutgift", nachdem er wiederholt Reizung und Schädigung der blutbildenden Organe festgestellt hat. Er beobachtete eine Zerstörung der Blutzellen unmittelbar nach der Injektion, nachher deutliche Ablagerung von Hämosiderin und pathologische Reizformen von Blutzellen im Blut und bei wiederholten Injektionen sogar pathologische extramedulläre Regenerationen hämotopoetischer Herde. Er beschreibt solche Herde in allen Organen, außer im Knochenmark z. B. im Interstitium außerhalb der Blutgefäße der Leber, Niere, Neben-

nieren; sie bestehen vorwiegend aus Myelocyten mit oder ohne beigemengten Rundzellen.

Lambin beobachtet bei Kaninchen eine Anämie mit kernhaltigen Roten und mit Leukocytose mit Jugendlichen, sowie nach 1 Jahre Speicherungsdauer eine Milzfibrose und Verlängerung der Blutungs- und Gerinnungszeit.

Bosch beschreibt als Speicherschädigung der Leber eine starke Bindegewebsvermehrung auf Grund der Thorotrastinjektion in einen Carcinomtumor, dieselbe Gewebsschädigung, die auch experimentell an Menschen und an Tieren von Anders und Leitner, Nemours-Auguste Huguenin und Albot beobachtet wurde. Andere Autoren wie Ravenna, Kadrnka, Rof, Randerath und Schlesinger und Amorosi wollen dagegen keine degenerativen Veränderungen im Sinne einer beginnenden Lebercirrhose beobachtet haben.

Anders und Leitner schieben der Thorotrastspeicherung eine besondere Labilität ihrer Untersuchungstiere zu, die nach kleinen Eingriffen, Blutentnahme, Narkose u. s. w. zugrunde gingen.

Blockierung.

Ueber die Frage der Blockierung des R.E.S. durch Thorotrast gehen die Ansichten noch sehr auseinander.

Büngeler und Krautwig, Randerath, Baumann und Schilling und Weiser betonen, man müsse sich hüten durch Thorotrasinjektion eine Blockierung des R.E.S. hervorzurufen. Jin behauptet bei großer Dosierung noch eine Menge intakter Zellen ohne Thoriumgranula gefunden zu haben und lehnt die Möglichkeit der Blockierung ab.

Wie Bucky und Leitner haben auch Bauke und Koch das Phagocytosevermögen an Thoriumkaninchen geprüft und kamen im Gegensatz zu Leitner, der eine im Laufe der Zeit zunehmende Funktionshemmung des Phagocytosevermögens annahm, auf Grund von Tierversuchen zu dem Ergebnis, daß allmählich andere Teile des R.E.S. vicariierend für ausfallende Thorotrast-gespei-

cherte Gebiete eintreten müßten, da sie nach 3 jähriger Beobachtungszeit, nach anfänglicher Hemmung, eine völlige Wiederherstellung der Abwehrfähigkeit des Organismus beobachteten.

Hanke beobachtete im Anaphylaxieversuch mit gleichzeitiger Thorotrastinjektion ein starkes Zurücktreten phagocytotischer Prozesse in Leber, Milz, Lunge. Die Speicherung des Thorotrast machte bei normergischen wie bei sensibilisierten Tieren einerseits wegen der Vollstopfung, also rein mechanisch, eine weitere zelluläre Verarbeitung der vorher injizierten Fremdblutkörperchen unmöglich. Andere Versuche haben aber ergeben, daß stark gespeicherte Zellen noch phagocytieren konnten. Also muß noch eine funktionelle Schädigung der Zellen angenommen werden (starke Schwellung, enorme Größe der Kupffer'schen Sternzellen, Kernschädigung beobachtet).

Bezüglich der Agglutinin- und Hämolysinbildung gibt Hanke keine Störung an, warnt aber trotzdem vor Anwendung beim Menschen. Er stellte eine Reihe von Tierversuchen an, in denen er die Abwehrreaktionen von mit Thorotrast gespeicherten Tieren mit denen der Normaltiere verglich. Bei Verabreichung von Fremdblut beobachtete er, daß die Verarbeitung bei den thoriumgespeicherten Tieren wesentlich länger dauerte als bei den Normaltieren. In der Leber war die Speicherung des Fremdblutes nach Thor. Inj. wesentlich spärlicher als ohne Thorotrast, wobei sich Fremdblut und Thorotrast in einer Zelle befanden; in der Milz fanden sich die meisten Fremdblutkörperchen. Hanke sieht im Thorotrast kein Zellgift, schiebt ihm aber eine starke Herabsetzung der phagocytotischen Fähigkeiten zu, besonders bei der zellulären Verarbeitung von Fremdblut. Ihm stimmen Bucky und Leitner bei, wenn sie eine Herabsetzung der Phagocytosefähigkeit von 38% auf 4,1% annehmen.

Held stellte mit Mäusen Versuche an, um das Verhalten von Thorotrast und Infektionsabwehr zu kontrollieren. Er untersuchte zu dem Zwecke 3 Gruppen von Tieren, die er alle peroral mit Bac. enteritis Breslau

infizierte: Die erste Gruppe war 8 Tage vor dem Infekt mit 0,1 ccm (pro 20 g) Thorotrast gespritzt worden. Die 2. Gruppe erhielt eine Thorotrastinjektion gleicher Menge einen Tag nach dem Infekt, die 3. Gruppe wurde nur infiziert. Bei bereits bestehendem Infekt (2. Gr.) wurde der tödliche Ausgang anfangs verzögert, während nach längerer, also abgeschlossener Speicherung (1. Gr.) die Abwehr bei Eintreten der Infektion herabgesetzt schien.

Bei Untersuchungen über die Beeinflussung der Pneumokokkeninfektion der Maus kam Held zu entgegengesetzten Ergebnissen. Die Infektion verlief genau gleich an gespeicherten, wie an ungespeicherten Tieren. Randerath und Schlesinger sahen bei typhusinfizierten Tieren mit gleichzeitiger Thorotrastspeicherung keinen Unterschied in der Agglutininbildung (doch starben von 6 Tieren 4 spontan, eins nach 17 Tagen, während die Kontrolltiere am Leben blieben). Auch Barbieri fand keine Veränderung in der Bildung von Antikörpern und Komplement bei Untersuchungen der immunitären Abwehrkräfte nach Thorotrastinjektion.

Ewald[1]) stellte Versuche an Kaninchen an, um zu erforschen, ob die Speicherung des Thorotrasts im Knochenmark durch Schädigung des Markes bei künstlich gesetzter Osteomyelitis verändert werde im Gegensatz zur Speicherung bei gesunden Tieren.

Zu dem Zwecke wurden 7 Tiere intravenös mit Staphylokokkus pyog. aureus non haemolyt. infiziert, nach Quetschung des linken Ober- und Unterschenkels. In einem Falle wurde die Infektion direkt in den Knochen vorgenommen, jedoch ohne Erfolg.

Nach der Infektion erfolgte die Thorotrastinjektion in 2 Dosen von insgesamt 6—8 ccm pro Tier intravenös (das Thorotrast im Verhältnis 3 : 10, bezw. 4 : 10 mit physiologischer NaCl-lösung verdünnt), die von den Tieren im allgemeinen gut vertragen wurde. Ein Tier brauchte einen Tag um sich von den embolieartigen Erscheinungen

1) Unveröffentlichte Versuche aus der Bonner Chir. Univers.-Klinik, deren Material von Lauche untersucht wurde.

nach der Inj. (4 : 10 ccm) zu erholen, vertrug aber eine 2. Inj. nach 10 Tagen (3 : 10 ccm) gut.

Todesursache war in 2 Fällen allgemeine Sepsis, in den übrigen Fällen hatten sich multiple periostale Abscesse an den gequetschten Knochen, zum Teil auch an Rippen und Brustbein, entwickelt. Bei einem Tier wurde bei der Sektion außer den Abscessen und vereiterten Drüsen eine Pericarditis und Pleuritis 9 Tage nach Infektion, 5 Tage nach Thorotrastinj., gefunden, bei einem anderen große, in die Bauchhöhle perforierte Leberabscesse.

Die histologischen Präparate. die mir zur Verfügung standen, ergaben aber in bezug auf Art und Intensität der Thorotrastspeicherung der an gesunden Tieren beobachteten und bereits beschriebenen Speicherung gegenüber keine nennenswerten Unterschiede, ein Zeichen daß die Thorotrastspeicherung auch in geschädigten Organen keine Aenderung erfährt.

Auch die übrigen Organe zeigten außer starker Hyperämie keine Abweichung des histologischen Befundes, von dem bei gesunden, nur Th-gespeicherten Tieren.

Ausscheidung:

Die meisten Einwände, die gegen die Anwendung des Thorotrast erhoben werden, richten sich gegen das lange Verbleiben der Schwermetallverbindung, die noch dazu radioaktiv ist, im Organismus. Denn über die Frage der Ausscheidung gehen die Meinungen ebenfalls noch sehr auseinander.

Leipert konnte zwar nach $1^1/_2$ Jahren keinerlei Ausscheidung aus dem Körper feststellen, nimmt aber, wie Amel Sans, als einzig möglichen Weg dazu die Gallenwege an mit der Begründung, daß alle Schwermetallsalze auf dem Gallenwege ausgeschieden werden. Als Ausscheidungsorgan käme evt. noch die Niere in Frage.

Randerath und Schlesinger fand ebenso wie Junet und Kadrnka keinen sicheren Weg für eine Ausscheidung. Kadrnka erwägt neben der Möglichkeit des Lymphweges eine Ausscheidung auf dem Bronchialweg

nach Beobachtung einer Desquamierung der mit Thorotrast gespeicherten Epithelzellen der Lungenalveolen, die er in den Bronchiallumina auffand. Auch beschreibt Kadrnka, entgegen der Ansicht von Büchner, die Möglichkeit einer Nierenausscheidung, weil es ihm bei sehr hohen Dosen gelang, Thorotrast in der Nierenrinde zu finden. Kadrnka erwägt auch die Möglichkeit einer Ausscheidung durch Abfiltern des Kontrastmittels durch die Funktion des Stromas. Er nimmt dazu, parallel der Lymphfilterung, ein stetiges Ueberführen des Thorotrast aus einer unlöslichen (Thorotrastzellen) in eine lösliche Verbindung (Thorium-Albuminat?) an und sieht darin eine Vorbedingung zur Ausscheidung aus dem Körper durch Funktion eines Parenchymfilters.

Auch Randerath und Schlesinger äußern sich zur Frage der Ausscheidung dahin, daß sie mit großer Wahrscheinlichkeit auch eine Ausscheidung der Substanz in veränderter Form annehmen, da es ihnen in keinem Falle gelang Th. in dem bekannten morphologischen Bild im Darm oder in den Nieren aufzufinden.

Radioaktivität:

Es besteht bei fast allen Autoren in dem Punkt volle Uebereinstimmung, daß infolge der Molekulargröße und des hohen spezifischen Gewichtes der injizierten Thoriumverbindung eine Ausscheidung durch Niere, Darm und Lunge auch nach Jahren fast gleich null ist. Das gleiche gilt naturgemäß für die arterielle Injektion, bei der das Thorium mit dem Blut in das R.E.S. transportiert wird. Auch bei der Pyelographie können Thorotrastreste längere Zeit im Nierenbecken liegen bleiben. Wie in unserem Versuch an dem Hund an eine Schädigung der Lymphknoten im Sinne einer Nekrose durch die Radioaktivität gedacht werden mußte, schieben auch eine Reihe anderer Autoren die nach langer Speicherzeit ohne jede Ausscheidung beobachteten Organschädigungen auf die Radioaktivität des Thoriumdioxydsols.

Kadrnka hält zwar die bei Hepatolienographie für

eine 50 kg schwere Person verwendete Menge von 40 g Thorium für zu gering um eine Schädigung zu verursachen, da dem Menschen dabei nur eine radioaktive Substanzmenge einverleibt werde, deren Strahlung äquivalent sei der Strahlung von 4,496 mal 10^{-6} g Radium. Auch Baumann und Schilling wie Büchner konnten weder Nekrosen noch sonst eine Beeinflussung der Zellen in der Umgebung durch Radioaktivität des Thorotrast feststellen. Bekanntlich zeigen sich Strahlenschäden aber erst nach langer Zeit, sodaß man die anscheinende Harmlosigkeit bei kurzer Beobachtungsdauer nicht als endgültiges Urteil nehmen kann. Die Mehrzahl der Autoren warnt vor Anwendung des Thorotrasts gerade wegen der Gefahr der Schädigung durch radioaktive Strahlen. Arrigoni und Porta beschrieben parenchymatöse Veränderungen an einer Patientin 8 Monate post injektionem, die sie gerade auf die Radioaktivität schieben. Ravenna hält die Radioaktivität der Zersetzungsprodukte des Thorotrast für stärker als die des Radium. Auch Weiser empfiehlt die Radioaktivität des Thorotrast nicht zu unterschätzen. In Amerika geht man sehr vorsichtig an das Thorotrast zu diagnostischen Zwecken heran wegen der langen Speicherung und der Radioaktivität. Die einzelnen Untersuchungsresultate sind sehr verschieden, was mit dem verschiedenen Alter der Präparate erklärt wird, da die Radioaktivität mit dem zunehmenden Alter zunimmt. Subkutan wird es für ziemlich harmlos gehalten, weil es dann gleich in den regionären Lymphbahnen deponiert wird und nicht erst in das R.E.S. gelangt. Für intravenöse Darreichung wird es nicht empfohlen.

Zusammenfassung.

Es besteht immer noch keine absolute Klarheit, wie weit durch die Thorotrastspeicherung eine wirkliche morphologische Dauerschädigung der dem R.E.S. angehörigen Organe, insbesondere von Milz und Leber eintritt.

Auf Grund der eigenen Untersuchungen nach 5 jähriger Beobachtungszeit und der immer noch nicht eindeutigen Klärung des ganzen Problems der Hepatolienographie muß aber doch mit großer Vorsicht und nicht ohne Bedenken an diese für ein diagnostisches Hilfsmittel reichlich gefährliche Verbindung herangegangen werden, besonders wenn es sich um Versuche an Menschen handelt. Anzuraten bleibt unter allen Umständen die zur Diagnostik gerade ausreichende, geringste Menge von Thorotrast zu injizieren und unter genauer Beobachtung der Kontraindikationen, da für eine Ausscheidung gar kein Anhalt besteht und die unbegrenzte Speicherdauer des Thoriums nach den von anderen Autoren und von uns im Tierversuch beobachteten Spätschäden als nicht so ganz harmlos anzusehen ist. Besonders zu warnen ist bei einer Anwendung an jugendlichen Personen, bei denen die jahrzehntelange Speicherung der radioaktiven Substanz eine Schädigung irgendwelcher Art doch sehr befürchten läßt.

Dies alles gilt nicht nur für die Hepatolienographie, für die das Mittel heute sowieso nicht mehr so viel angewendet wird, sondern auch für die jetzt häufigere Verwendung zur Darstellung der Gefäße, weil bei dieser Methode das Thorotrast aus den dargestellten Gefäßen in kurzer Zeit doch in die Zellen des reticuloendothelialen Systems transportiert wird.

Zum Schluß spreche ich Herrn Professor Lauche für die Zuweisung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei Anfertigung der Arbeit meinen herzlichsten Dank aus.

Schrifttum.

Amorosi, O.: Alcuni rilievi clinici sull' epatosplenografia. Giorn. Clin. med. 13 S. 568 Ref. 1932.

— Sul Valore clinico del reperto negativo nell' epatosplenografia Ann. Ital. Chir. 11, 383, 1932.

Anders, H. E. u. Leitner, Z.: Ueber die röntgenologische Darstellung von Milz, Leber und Knochenmark durch Thoriumdioxyd und ihre histologischen Grundlagen. Klin. Wo. S. 1097, 1932.

Angermann u. Overhof: Histolog. und chem. quantitative Untersuchungen über die Ablagerung des Thorotrastes in den Organen beim Kaninchen. Zeitschr. exp. Med. 99, 121, 1934.

Aschoff, L.: Das reticulo-endotheliale System. Erg. inn. Med. 26, 1924, S. 1.

Barbieri, e. Romaono: Studi sperimentali sul sistema reticoloendoteliale per mezzo di un sale di torio. Boll. Soc. otal. sper. 7, 1932, S. 585 Ref.

Barbieri: Ulteriori Studi sul comportamento del sistema reticoloistiocitario al Thorotrast. Boll. della Società Medico-Chirurg. di Pavia 1933 Fasc. 3.

Barkan und Kienast: Secundäre Thoriumspeicherung im Knochenmark. Klin. Wo. Nr. 25 S. 896, 1935.

Bauke E. E.: Milztumordiagnose vermittels des neuen Kontrastverfahrens nach Radt. D. Med. Wo. 1931, S. 1148.

Bauke u. Koch: Immunbiologische Versuche zur Frage der Funktionsschädigung des Organismus nach Speicherung von Thorotrast. Dtsch. med. Wo. 1935, Nr. 6, S. 211.

Baumann, H. u. Schilling, C.: Zur Kontrastuntersuchung von Milz und Leber. Klin. Wo. 1931 S. 1249.

— Die Darstellbarkeit der Milz im Röntgenbild als Untersuchungsmethode für die Milzfunktion. Klin. Wo. 1932, S. 201.

Beutel, A.: Hepatolienographie. Med. Klin. 1932, S. 127.

— Die röntgenologische Darstellung von Leber und Milz mittels Thorotrast. Fortschr. Röntgenstr. 46, 1932, S. 180.

Blühbaum, Frik und Kalkbrenner: Eine neue Anwendungsart der Kolloide in der Röntgendiagnostik. Fortschr. Röntgenstr. 37, 1928, S. 18.

Bosch: Thorotrast in der Carcinomtherapie. Erlanger Bez. Verein Ref. Münchner Med. Wo. 1933, Nr. 23, S. 907.

Bucky, G. und Leitner, Z.: Biologische Beobachtungen bei der Speicherung von Thoriumdioxyd. Fortschr. Röntgenstr. 45, 1932, S. 561.

Büchner: Kontrastuntersuchung von Milz und Leber mit Thoriumdioxyd. Klin. Wo. 1932, Nr. 25, S. 1058.

Bungeler, W. und Krautwig, J.: Ist die Hepatolienographie mit Thorotrast eine unschädliche diagnostische Methode? Klin. Wo. 1932, S. 142.

Capua, Ant.: Radiolog. med. 20, Nr. 7, 1933.

Eberth: Das Adenom der Leber. Virchow-Archiv f. path. Anatomie und Physiologie 1868 S. 1.

Ebhardt: Kritisches zur Anwendung des Thorotrast. Archiv. klin. Chir. 174, 209, 1933.

Ehrhardt: Die röntgenologische Darstellung der Placenta im Tierexperiment. Klin. Wo. 1932, S. 332.

— Weitere Untersuchungen über Thoriumspeicherung. Klin. Wo. 1932, S. 1830.

Einhorn, M., Stewart, W. A., Illich, H. E.: Erfahrungen mit Uroselektan, Skiodan und Thorotrast. Arch. Verdauungskrht. 50, 265, 1931.

Fetzer, H.: Die Hepatolienographie in Verbindung mit der Cholecystographie und Pyelographie. Fortschr. Röntgenstr. 45, 1932, S. 328.

Frik, K. und Blühbaum, Th.: Eine neue Anwendungsart der Kolloide in der Röntgendiagnostik. Fortschr. Röntgenstr. 38, 1928, S. 1111.

Hanke, H.: Experimentelle Untersuchungen biologischer Abwehrvorgänge bei Thoriumdioxydspeicherung I—IV. Ztschr. f. ges. exp. Med. 85, 1932, 87, 88, 1933.

— Experimentelles zur Frage des Fremdblutabbaues bei Speicherung v. Reticuloendothel mit Thoriumdioxyd und der Schädigung des Organismus durch dasselbe. Dtsch. Zeitschrift für Chir. 239, Heft 5 und 6, 1933.

Harris, W. H. und Friedrichs, A. V.: Microscopic changes produced in tissus of animals injected with thorium dioxide for spleno-hepatography. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 1932, S. 1047, Ref.

Held, A.: Thorotrast und Infektionsabwehr. Ztschr. f. ges. exp. Med. 81, 1932, S. 218.

— Die Einwirkung der Thorotrastinjektion auf den Hämolysintiter des Blutes. Klin. Wo. 1932, S. 463.

— Thorotrast und Infektion. Zur Frage der Blockade des reticulo-endothelialen Systems. Fortschr. Röntgenstr. 45, 1932, S. 330.

Held und Meese: Die Lebercirrhose im Röntgenbild nach Thorotrastinjektion. Fortschr. Röntgenstr. 45, 1932, S. 451.

Henke-Lubarsch: Handbuch der spez. path. Anatomie und Histologie. Bd. 5, I Leber.

Huguenin, R. Nemours, A. u. Albot, G.: Les hépatites et les cirrhoses expérimentales au bioxyde de thorium. Annales d'anat. patholog. 9, 1932, S. 263.

Jaffé, R.: Ueber röntgenologische Darstellung der Milz (Lienographie) und Leber. Fortschr. Röntgenstr. 40, 1929, S. 692.

Jin: Histopathologie bei Versuchen mit Thorotrast-Injektion. Mitt. allg. Path. u. pathol. Anatomie 8, 439, 1935.

Jochims: Untersuchungen zur Hepatolienographie beim erwachsenen Organismus. Wo. Kinderh. 55, 39, 1932.

Joest: Spez. pathol. Anatomie der Haustiere. Bd. 2, 1. Berlin-Schoetz 1920/21.

Kadrnka, S.: Hepatosplenographie. Fortschr. Röntgenstr. 44, 1931, S. 9.

— Hepatosplenographie. J. de Radiol. 15, 1931, S. 291.

— Hepatosplenographie. Schweiz. med. Wo. 1931, S. 425.

— Die Frage der Thorotrastausscheidung bei Milz-Leberkontrastdarstellg. Fortschr. Röntgenstr. Bd. 48, 1933.

Kadrnka u. Martin: Zur Frage der Größenschwankung des Röntgenkontrast-dargestellten Milzschattens. Klin. Wo. 1932, Nr. 27.

Kadrnka, S. und Rossier, J.: Hépatosplénographies. Acta radiol. 12, 1931, S. 369.

König, W. u. Weber, F. R.: Die Darstellbarkeit der Milz im Röntgenbild als Untersuchungsmethode für die Milzfunktion. Klin. Wo. 1931, S. 2123.

Lambin: Rev. belges des Sciences Médic. 1931, Nr. 7.

Leipert, Th.: Ueber die Verteilung des Thorium im Organismus nach Injektion von Thorotrast. Wi. klin. Wo. 1931, S. 1135.

Leitner, Z.: Experimentelle Studien zur Darstellung innerer Organe mit Thorotrast. Fortschr. Röntgenstr. 46, 1932, S. 47.

Lexer, E.: Ztbl. Chir. 1933, Nr. 36, S. 2141.

Löhr u. Jacobi: Die kombinierte Encephalo-Arteriographie. Thieme. Fortschr. Röntgenstr. Ergbd. 44, 1933.

Meyer, Z.: Zeitschr. krol. 26, Nr. 3, 157, 1932.

Naegeli, Th.: Die Kontrastdarstellung der Milz und ihre praktische Verwertung. Fortschr. Röntgenstr. 44, 1931, S. 401.

Naegeli, Th. und Lauche, A.: Befunde an Leber und Milz eines über 2 Jahre beobachteten mit Thoriumdioxydsol gespritzten Hundes. Klin. Wo. Nr. 49, S. 2029, 1932.

— Ueber die Thoriumdioxydspätschädigungen in Lymphknoten, 3 Jahre nach der intravenösen Injektion. Klin. Wo. Nr. 44, S. 1730, 1933.

Naegeli, Th. und Scanzoni, C.: Experimentelle Untersuchungen der Milzfunktion mit Hilfe der Röntgendarstellbarkeit der Milz. D. Ztschr. f. Chir. 232, 1931, S. 147.

— Die Darstellbarkeit der Milz im Röntgenbild als Untersuchungsmethode für die Milzfunktion. Klin. Wo. 1932, S. 200.

Oka, M.: Klinische Anwendung der „Lienographie", einer neuen Methode zur röntgenologischen Darstellung von Milz u. Leber. Fortschr. Röntgenstr. 41, 1930, S. 892.

Peutz, J. L. A.: Hepatolienographie mittels Thorotrast und ihr praktischer Wert für die innere Medizin. Nederl. Tijdschr Geneesk. 1932, S. 4429 (Holländ.) Ref.

Pfeiffer, H. und Standenath, F.: Ueber biologische Wirkungen und Folgen der Speicherung des Reticuloendothels. Ztschr. f. ges. exp. Med. 37, 1923, S. 184.

Pohle und Ritschie: Histological studies of the liver, spleen and bone marrow in rabbits following the intravenous injektion of thoriumdioxide. Ann. J. Roentgenol. 31, 1934, S. 512.

Popper und Scholl: Wiener klin. Wo. 1932, Nr. 12, S. 363.

Popper, H. und Klein: E.: Ueber Hepatolienographie. Münchn. Med. Wo. 1931, S. 1829.

Prüsener, L.: Die färberische Darstellung des Thorotrast. Zieglers Beiträge 91, 1933.

Radovici: Z. Röntgenologie 1933, Nr. 8, 178, Fortschr. Röntgenstr. 48, Nr. 1, 127, 1933.

Radt, P.: Eine Methode zur röntgenologischen Kontrastdarstellung von Milz und Leber. Klin. Wo. S. 2128.

— Eine neue Methode zur röntgenologischen Sichtbarmachung von Leber und Milz durch Injektion eines Kontrastmittels (Hepatolienographie). Med. Klin. 1930 S. 1888.

— Zur röntgenologischen Kontrastdarstellung von Leber und Milz. Verh. D. Ges. inn. Med. 1931, S. 443.

Randerath, E.: Anatomische Befunde nach intravenöser Thoriuminjektion beim Menschen zum Zwecke der Hepatolienographie. Klin. Wo. 1932, S. 144.

Randerath, E. und Schlesinger, M.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Thorostrastes im Tierkörper. Ztschr. für ges. exp. Med. 80, 1932, S. 245.

Ravenna: Histolog. Beobachtungen über die Wirkung des i. v. injizierten Thoriumdioxydsols. Klin. Wo. 1932, Nr. 52/53, S. 2151.

Rof, J.: Ueber die Einwirkung des Thorotrast auf das Blut und die blutbildenden Organe. Folia hämatologica 46, 1932.

Rof Carballo, J.: Hepatolienographie und haematopoetische Organe. An. Med. int. I, 1932, S. 381, 545 u. 617 (spanisch) Ref.

Scheel: Kontrastreste in der Niere. Arch. f. klin. Chir. 178, 340, 1933.

Schilling, H.: Zur Kontrastuntersuchung von Milz und Leber. Ref. Röntgenpraxis, 1931, S. 432.

Schilling, H.: Zur Kontrastuntersuchung von Leber u. Milz. Fortschr. Röntgenstr. Kongreßheft 1931, S. 66.

Senn, H. E.: Thoriumversuche an Meerschweinchen und Kaninchen. Inaugural-Dissertation Univ. Basel 1933.

Simmonds: Die knotige Hyperplasie und das Adenom der Leber. Dtsch. Archiv für klin. Med. 1884 Bd. 345, 388.

Teneff und Stoppani: Radiographische Studien über die Lymphzirkulation und die Lymphdrüsen. J. de Radiol. XVI, 11, 1933.

Teutschländer: Beiträge zur vergleichenden Onkologie. Beiträge zur Krebsforschung. 17, S. 285.

Tripoli, C. J. und v. Haam, E.: Effects of toxic and non-toxic doses of thorium dioxide in various animals. Proc. soc. exper. Biol. a. Med. 29, 1932, S. 1053 Ref.

Villa: Topografia delle cellule di Kupffer e Thorotrast. Zeitschr. f. Zellforschung u. mikr. Anatomie 17, Bd. 542, 1933.

Volicer, L.: Die Leber und die Milz im Röntgenbild. Fortschr. Röntgenstr. 44, 1931, S. 452.

Waetzold: Beitrag zur Frage der Leberadenome. Beitrag zur path. Anatomie und zur allg. Path. 1906, Bd. 39, S. 456.

Weiser, A.: Experimentelles zur Röntgendarstellung der Milz und Leber. Wi. klin. Wo. 1931, S. 151.

Wichmann, F. W. und Frike, O.: Methode und klin. Bedeutung der Darstellung von Leber und Milz im Röntgenbild. Fortschr. Röntgenstr. 45, 1932, S. 464.

Yokoyama Yugo: Ueber tumorförmige, zirkumskripte Leberregeneration. Frankf. Zeitschr. für Path. Bd. 14, S. 276.

Lebenslauf.

Erna Köckenberger, Tochter des Korvettenkapitäns a. D. und Versicherungsdirektors Karl Köckenberger wurde am 6. Dezember 1911 zu Hamburg geboren. Nach 12 jähriger Schulzeit in Kiel, Hannover, Regensburg, München und Nürnberg erhielt sie am 15. April 1930 das Reifezeugnis im Mädchenrealgymnasium Findelgasse zu Nürnberg. Dann begann sie das Studium der Medizin in München im Sommerhalbjahr 1930, diesem folgte ein weiteres in München, das 3. in Kiel, sowie 2 Semester in Erlangen, wo sie nach dem 5. Semester, im Juli 1932 die ärztliche Vorprüfung bestand. Die klinischen Semester verbrachte sie in München, Innsbruck und Kiel.

Im Herbst 1935 legte sie in München das Medizinische Staatsexamen ab und ist seit Ende Dezember 1935 im Allgemeinen Städt. Krankenhaus Nürnberg als Medizinal-Praktikantin tätig.